



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS PROF. ANTÔNIO GARCIA FILHO
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA DE LAGARTO - DOL

FELIPE DE JESUS SILVA

**INFLUÊNCIA DO HPV COMO POTENCIAL FATOR DE RISCO DE
DESENVOLVIMENTO DO CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS
INTRAORAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Lagarto/ SE
2018

FELIPE DE JESUS SILVA

**INFLUÊNCIA DO HPV COMO POTENCIAL FATOR DE RISCO DE
DESENVOLVIMENTO DO CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS
INTRAORAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Graduação em Odontologia da
Universidade Federal de Sergipe, como
requisito para a obtenção do título de Cirurgião-
Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Felipe Rodrigues de
Matos

Co-orientador: Profa. Dra. Emeline das Neves
de Araujo Lima

Lagarto/ SE
2018

FELIPE DE JESUS SILVA

**INFLUÊNCIA DO HPV COMO POTENCIAL FATOR DE RISCO DE
DESENVOLVIMENTO DO CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS
INTRAORAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Graduação em Odontologia da
Universidade Federal de Sergipe, como
requisito para a obtenção do título de Cirurgião-
Dentista.

Trabalho apresentado em ____/____/____.

_____.

Prof. Dr. Felipe Matos Rodrigues

Orientador - Departamento de Odontologia de Lagarto - UFS.

_____.

Profa. Dra. Katharina Morant Holanda de Oliveira

Departamento de Odontologia de Lagarto - UFS.

_____.

Profa. Me. Ingrede Tatiane Serafim Santana

Departamento de Enfermagem de Lagarto – UFS.

Lagarto/ SE

2018

DEDICATÓRIA

A Deus por todas as bênçãos recebidas.

Aos meus pais, Roque (*in memoriam*) e Leopoldina por serem à base de minha vida, por todo amor, carinho e abdições proporcionando-me a oportunidade de realizar esse sonho.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Felipe Rodrigues de Matos, pela confiança depositada, por toda a paciência e disposição na conclusão desse trabalho.

A minha co-orientadora Profa. Dra. Emeline das Neves de Araujo Lima, pela confiança depositada, por todos os ensinamentos e oportunidades acadêmicas.

Ao curso de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe, campus Lagarto, na pessoa do coordenador Prof. Dr. Paulo Henrique Luiz de Freitas.

Ao meu irmão Guilherme e madrinha Floriana por todo carinho e amor.

Aos amigos e namorada por todo o apoio e conforto nas horas difíceis.

“A Smooth Sea Never Made a Skilled Sailor.”

“Mar Calmo Nunca Fez Bom Marinheiro.

RESUMO

O câncer oral está entre os cinco cânceres mais prevalentes em pacientes do sexo masculino e é o décimo segundo no sexo feminino; associado aos fatores de risco álcool e tabaco, entretanto, atualmente um novo potencial fator de risco está em estudo: o Papiloma Vírus Humano (HPV); o mesmo já é concretizado como fator de risco de câncer do colo de útero e orofaringe. Com o objetivo de verificar a atuação do HPV como potencial fator de risco do câncer intraoral foi realizado uma revisão de literatura utilizando as bases de dados SciELO e PubMed com artigos entre os anos de 1998 a 2018. A atividade oncogênica do HPV é resultante principalmente das cepas 16 e 18 (alto risco) através de suas variações genéticas E6 e E7 intitulados como oncoproteicos, e os mesmo atuam no complexo p53 regulador das fases G1/S e G2/M e associando-se com o retinoblastoma (pRb) responsável pela supressão tumoral respectivamente. Entretanto, as lesões orais possuem controvérsia, podendo ser explicado pela falta de padrões nos estudos, metodologias diferentes, fatores epidemiológicos e o viés anatômico na classificação do sistema cabeça e pescoço, justificando a grande diferença nos resultados dos estudos. Conclui-se que ainda existem discrepâncias nos resultados dos estudos para correlacionar e concretizar o vírus HPV como potencial fator de risco no câncer intraoral.

Palavras-chave: Papillomaviridae. Infecções por papillomavirus. Neoplasias Bucais.

ABSTRACT

Oral cancer is among the five most prevalent cancers in male patients and is the twelfth in females. The same has always been associated with alcohol and tobacco risk factors. However, currently a new potential risk factor is under study: the Human Papilloma Virus (HPV); the same is already achieved as a risk factor for cancer of the cervix and esopharynx. In order to verify the performance of HPV as a potential risk factor for intraoral cancer, a review of the literature was conducted using the SciELO and PubMed databases with articles between 1998 and 2017. The oncogenic activity of HPV is mainly a result of its genetic variations E6 and E7, titled as oncoproteicos, and they act on the p53 regulatory complex of the G1/S and G2/M phases and associated with retinoblastoma (pRb) responsible for tumor suppression respectively. However, oral lesions are controversial and can be explained by the lack of standards in studies, different methodologies, epidemiological factors and anatomical bias in the classification of the head and neck system, justifying the great difference in the results of the studies. It is concluded that there are still discrepancies in the results of the studies to connect and to concretize the HPV virus as a potential risk factor in intraoral cancer.

Key-words: Papillomaviridae. Papillomavirus infections. Oral Neoplasms.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. MATERIAL E MÉTODOS	12
3. REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1 Carcinomas de Células Escamosas Oral: Epidemiologia, tratamento.....	13
3.2 Carcinomas de Células Escamosas Oral: fatores de risco.....	13
3.3 HPV na etiopatogenia do carcinoma de células escamosas intraoral	14
4. DISCUSSÃO	18
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	20
REFERÊNCIAS.....	21

1. INTRODUÇÃO

O câncer oral no Brasil é ranqueado em relação aos outros cânceres como o 5º mais frequente em pacientes do sexo masculino e o 12º em pacientes do sexo feminino. Há uma expectativa que surjam 14.700 novos casos entre os anos de 2018 e 2019; essa média de expectativa é respaldada pela estimativa de que a cada 100 mil homens ocorram 10,86 novos casos, e em mulheres a cada 100 mil um valor de 3,28 novos casos (BRASIL, 2018).

Em um processo cronológico gradativo o câncer oral sempre foi associado aos fatores etiológicos como tabaco e o álcool; entretanto, na última década foi apontada cientificamente a inclusão da infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) como um novo fator etiológico (ECONOMOPOULOU *et al.*, 2017). As vacinas do HPV podem ser expressas de duas formas, sendo ela a quadrivalente para as variações do vírus 6, 11, 16 e 18; e a bivalente norteada para as variações 16 e 18. De modo geral, as vacinas atuam nas proteínas da cápside L1 neutralizando-o (WRIGHT *et al.*, 2006; VILLA *et al.*, 2006).

O reconhecimento das características citológicas são fundamentais para a suspeita do diagnóstico do HPV, como: displasia nuclear, coilócitos clássicos e halos citoplasmáticos perinucleares. Os exames indicados para o diagnóstico do HPV são: imunohistoquímica e hibridização *in situ* sendo esses considerados de baixa sensibilidade; hibridização *Southern Blot*, considerado como moderada sensibilidade e, por fim, a reação da polimerização em cadeia considerado como de alta sensibilidade (CASTRO; BUSSOLOTI FILHO, 2006).

É consenso que os genes E6 e E7 do vírus HPV (cepas 16 e 18), são estabelecidos como oncoproteicos, sendo que os mesmos atuam na modulação e diferenciação do ciclo celular do HPV. O E6 incide principalmente na supressão da proteína do complexo p53 que regula as passagens das fases G1/S e G2/M. Por sua vez, a E7 se associa com os retinoblastoma (pRb) responsáveis pela supressão tumoral (FEHRMANN; LAIMINS, 2003; SOUTO; FALHARI; CRUZ, 2005). Estudos apontam em relação a portadores de câncer oral que a taxa de sobrevida e prognóstico de pacientes portadores do vírus HPV é menor e pior do que os pacientes sem o vírus (WANG *et al.*, 2017).

Recentemente, alguns pesquisadores estabeleceram a existência de uma forte relação entre o HPV e o carcinoma de células escamosas orofaríngeo, devido a capacidade oncogênica de proteínas presentes no vírus. Todavia, ainda não há um consenso a respeito da relação do vírus com o carcinoma de células escamosas intraoral (WANG *et al.*, 2017). O que pode estar relacionado ao viés na literatura que de forma generalizada não separa cada

estrutura anatômica do sistema cabeça e pescoço em relação ao câncer (HUBBERS, AKGUL, 2015), assim como fatores epidemiológicos, detecção do vírus por exames distintos e pesquisas com vertentes diferentes (RIVERO; NUNES, 2006).

Para o tratamento de todas as variantes do câncer oral é indiscutível a importância de uma abordagem multidisciplinar. As formas de tratamentos podem ser realizadas com radioterapia, quimioterapia e intervenções cirúrgicas. Entretanto, as taxas de sobrevida e prognóstico não são animadoras para pacientes com a doença avançada (ECONOMOPOULOU *et al.*, 2017).

Diante do exposto, é escopo do presente trabalho realizar uma revisão da literatura a respeito da influência do HPV como possível fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma de células escamosas intraoral, auxiliando no manejo e conduta clínica dos cirurgiões-dentistas.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura utilizando as bases de dados SciELO e PubMed. Para a primeira, foram obtidos os descritores de saúde encontrados no DeCS: “papillomaviridae”; “infecções por papillomavirus”; “Neoplasias Bucais” utilizando o operador booleano *AND*. No PubMed, foram encontrados os descritores utilizando o MeSH: “*Human Papilloma Virus*”, “*HPV*”, “*Human Papillomavirus Viruses*”, “*Mouth Cancers*”, “*Mouth Neoplasm*” com a seguinte estratégia de busca: ((“*Human Papilloma Virus*” or “*HPV*”, “*Human Papillomavirus Viruses*”) *AND* (“*Mouth Cancer*” OR “*Mouth Neoplasm*”)).

O fluxograma sequencial (Figura 1) ilustra de forma concisa a metodologia utilizada.

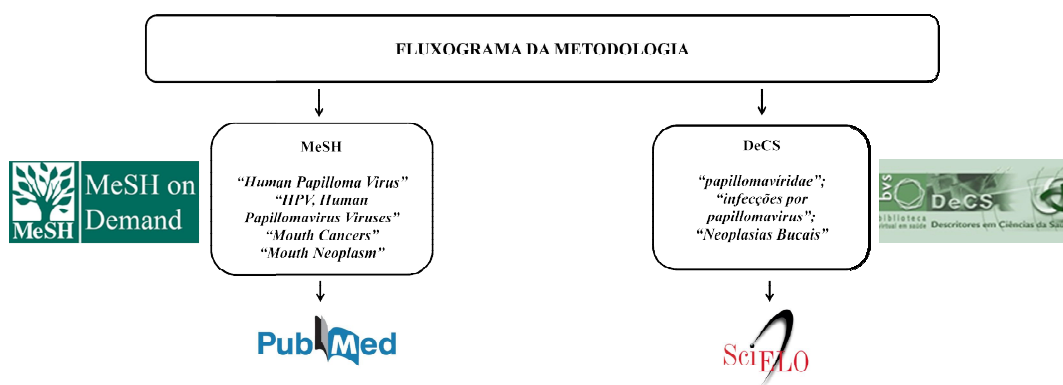


Figura 01 – Fluxograma de seleção dos artigos.

Foram utilizados também dados epidemiológicos a respeito do câncer oral de acesso público, sendo os nacionais através do Instituto Nacional de Câncer do Ministério da Saúde, e os internacionais através do GLOBOCAN (globocan.iarc.fr/).

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Carcinomas de Células Escamosas Oral: Epidemiologia e tratamento.

O carcinoma de células escamosas intraoral, também é nomeado como carcinoma epidermóide e carcinoma espinocelular, e é caracterizado como uma forma maligna de neoplasia, de maior incidência da cavidade oral que se inicia no epitélio de revestimento (BRENER *et al.*, 2005).

Na escala mundial, no ano de 2012 foi mensurado um valor estimado de 300.373 em ambos os sexos como incidência de câncer oral (198.975 para o sexo masculino e 101.398 para o sexo feminino; a respeito da mortalidade foi estimado um valor de 145.353 sendo dividido em 97.940 para o sexo masculino e 47.413 para o sexo feminino). Entretanto, estima-se que para os cinco anos seguintes o valor cresça para 702.149 novos casos (467.157 para o sexo masculino e 234.992 para o sexo feminino) (GLOBOCAN, 2012).

No Brasil, entre os anos de 2018 e 2019, são estimados 14.700 novos casos de câncer oral em ambos os sexos, sendo divididos em 11.200 para o sexo masculino e 3.500 para o sexo feminino (BRASIL, 2018). Dividindo-se em regiões brasileiras, o câncer oral é o 4º em relação a incidência em homens na região sudeste com um valor de 13,77 para cada 100 mil habitantes, e em mulheres, observa-se a maior incidência na região nordeste com um valor de 3,12 para cada 100 mil habitantes representando o 11º mais frequente (BRASIL, 2018).

Existem variações no tratamento do câncer de boca, sendo preconizado tratamento cirúrgico quando a lesão maligna é diagnosticada no início, ou possuindo até 2 cm e sem afetar o sistema linfático. Porém, quando o diagnóstico é realizado tardiamente é preconizado o uso da quimioterapia e radioterapia adjuvante (BRENER *et al.*, 2005).

3.2 Carcinomas de Células Escamosas Oral: fatores de risco.

O padrão observado de pessoas com câncer de boca são homens, com mais de 40 anos, usuários de tabaco e álcool (SOBRAL; ALMEIDA; FONTES, 2014; BRASIL, 2018). Na literatura existe a associação de tabaco e álcool (potencializador) como fatores de risco para o câncer de boca, entretanto, deve-se compreender que já é bem esclarecido que o álcool sozinho não é considerado um fator de risco, diferentemente do tabaco (BLOT *et al.*, 1988).

Embora o tabaco seja concretizado como fator de risco para o processo de carcinogênese oral, o mesmo possui algumas variantes como: mascado, em pó, fumado. Essas variantes, assim como fatores epidemiológicos como idade, tempo de consumo e a combinação ou não com o álcool, podem acarretar em diferenças na atividade da carcinogênese. O álcool em si não poderia acarretar no início de um processo de carcinogênese na cavidade oral, mas ele atua potencializando o efeito do tabaco. Outro fator de risco são os raios ultravioletas que são associados ao carcinoma de células escamosas labial, em pacientes com frequente exposição ao sol. (BRENER *et al.*, 2005).

Além dos fatores extrínsecos, os fatores intrínsecos são de suma importância para o câncer oral, influenciando na modificação da doença, como: fatores genéticos, imunológicos e nutricionais. A respeito do fator raça, não existe na literatura embasamento suficiente para tal correlação (SOBRAL; ALMEIDA; FONTES, 2014).

Recentemente na comunidade científica foi relatada a relação do HPV como fator de risco para o carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (TANAKA; ALAWI, 2017). Esse vírus, devido à associação entre as displasias e malignidade de células escamosas no colo uterino levou a estudos que comprovaram sua atuação como um agente que pode acarretar tumores de células escamosas, também em outras regiões do corpo como a cavidade bucal (SYRJÄNEN *et al.*, 1983).

Devido existir uma parcela de pacientes portadoras de câncer oral que não são usuárias dos clássicos fatores de risco álcool e tabaco, o HPV entra nessa vertente como fator de risco que poderia justificar o processo de oncogênese na cavidade intraoral (SOBRAL; ALMEIDA; FONTES, 2014).

3.3 HPV na etiopatogenia do carcinoma de células escamosas intraoral

A atividade oncogênica do HPV é classificada pela capacidade de seus genes na mudança para formas malignas, sendo elas: baixo risco (6 e 11) responsáveis por formas benignas; e o de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) responsáveis por formas malignas de câncer (SARAIYA *et al.*, 2015; TANAKA; ALAWI, 2017). O processo de carcinogênese do HPV de alto risco é explicado pela expressão de oncoproteínas de teor viral e6 e e7. A variante de alto risco é associada as suas oncoproteínas virais E6 e E7 atuando em células tumorais (NIDIAYE, *et al.*, 2014; TANAKA; ALAWI, 2017).

A p53 é associada a essas oncoproteínas, sendo que a E7 vai promover a degeneração da proteína supressora de retinoblastoma (pRb) das áreas tumorais. Existe um sistema mutuo

de cooperação entre a p53 e o pRb, na homeostasia celular. As proteínas supressoras de tumor p16 regulam indiretamente a via p53 e diretamente a sinalização das vias de pRb; quando existe uma variação do sistema pRb pode haver a liberação do E2F, fazendo a ativação de genes que controlam o DNA. Mesmo a variante p16 sendo considerada uma substituta da infecção pelo vírus, o padrão ouro para avaliação do vírus em células tumorais continua sendo a detecção das variantes E6 e E7 através do PCR (NDIAYE *et al.*, 2014; SARAIYA *et al.*, 2015; TANAKA; ALAWI, 2017).

A atividade oncogênica do HPV em lesões orais tem sido controversa em vários estudos. Também é descrito que o HPV tem sido mais associado a alterações no complexo cabeça e pescoço/orofaringe (BOY *et al.*, 2006). A controvérsia na atividade oncogênica do HPV pode ser descrita pela falta de padrão dos estudos, metodologias de pesquisa diferentes, técnicas para o diagnóstico do tipo do HPV, e fatores epidemiológicos (RIVERO; NUNES, 2006).

Em Atenas, Grécia, foi realizada uma pesquisa utilizando o teste PCR com 53 arquivos de carcinoma de células escamosas incluídos em parafina, sendo 19 com diagnóstico de câncer oral. Destes, observou-se que 18 amostras apresentaram relação com o vírus HPV, totalizando um valor de 94,7%. (BOUDA *et al.*, 2001).

Um estudo envolvendo 51 pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas oral, do Instituto Nacional de Câncer na Cidade do México, os pacientes foram submetidos a uma pesquisa para avaliar a relação da patologia com o vírus HPV, utilizando o PCR. Para isso foram coletadas amostras de tecido fresco através de uma biópsia incisional e como resultados, foram obtidas 21 amostras HPV positivo (IBIETA *et al.*, 2005).

Em uma pesquisa com 40 amostras de pacientes brasileiros com câncer oral, utilizando materiais armazenados em parafina obtidos no Programa de Patologia do Departamento de Odontologia da Universidade de São Paulo, e a partir dos arquivos do Hospital Luxemburgo em Belo Horizonte/ Minas Gerais e o Hospital Araújo Jorge em Goiânia/ Goiás, totalizando um valor de 23, bem como tecidos frescos obtidos da Universidade de São Paulo com um valor de 17, não houve relação do HPV com o câncer oral em nenhuma das 40 amostras através do PCR (RIVERO; NUNES, 2006).

Na África do Sul um estudo foi desenvolvido para avaliar a relação do HPV com o câncer de células escamosas intraoral, para isso foram obtidas 59 amostras, do setor de Anatomia e Patologia Oral da Universidade de Pretória entre os anos de 1998 a 2003, as amostras foram armazenadas em parafina e submetidas a técnica de PCR. Como resultado, 7

das 59 amostras, apresentaram a relação positiva com o HPV mais precisamente com sua variante 18 (BOY *et al.*, 2006).

No Rio Grande do Norte, 33 amostras de pacientes com câncer intraoral foram obtidas do serviço de patologia do departamento de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte do Hospital Dr. Luis Antônio dentre os anos de 1996 a 2004, e com auxílio da técnica de PCR observou-se 11 amostras com as cepas 16 e/ou 18 do HPV (SOARES *et al.*, 2008).

Na Universidade Estadual Paulista (Unesp), foi pesquisado a influência do HPV com o câncer de células escamosas oral, para isso foram obtidas 35 amostras de pacientes diagnosticados com a patologia do Centro de Oncologia Oral da instituição entre os anos de 1991 a 2005. As amostras foram embebidas em parafina e analisadas histologicamente; primeiro analisando o DNA com o *QIAamp DNA mini kit (QIAGEN Ltd., Crawley, UK)* em seguida utilizando o PCR, e como resultado não houve em nenhuma das amostras amplificação do DNA com o HPV (SIMONATO *et al.*, 2016).

Na Tailândia, uma pesquisa utilizando pacientes de três hospitais: *Srinagarind Hospital, Khon Kaen Hospital*, e o *Sappasit Prasong Hospital*, diagnosticados com carcinoma de células escamosas bucal, envolvendo palato, assoalho da boca, mucosa jugal e língua considerados partes do conjunto câncer intraoral; realizou-se a extração do DNA através de esfoliação de células da mucosa bucal utilizando o *Gentra Puregene DNA extraction kit (Qiagen, Hilden, Germany)* seguindo as instruções do fabricante. A partir do PCR, observou-se 82 amostras relacionando o câncer intraoral com o HPV em um total de 146 amostras (PHUSINGHA *et al.*, 2016).

Em Sergipe foi realizada uma pesquisa com 21 amostras de pacientes do Ambulatório de Diagnóstico Oral da Universidade Federal de Sergipe com lesões intraorais detectáveis, entre janeiro de 2013 e março de 2014. Foi realizado a detecção de HPV e seu gene através de esfoliação das lesões com o *Cytobrush* estéril antes da biopsia, e através do PCR foi detectado em 81 % dos casos a presença do vírus HPV sendo que das 21 lesões 6 foram diagnosticadas como carcinoma de células escamosas oral e desse total, 5 tiveram a ocorrência de HPV (RIBEIRO *et al.*, 2016).

Em pesquisa realizada com pacientes dos hospitais: *Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center (Johns Hopkins Hospital em Baltimore)* e no *Helen Diller Family Cancer Center da Universidade da Califórnia em São Francisco*, entre os anos de 1995 a 2012, avaliou a relação do HPV com câncer de cabeça e pescoço em um total de 860 pacientes; desse total 253 eram pacientes com câncer de células escamosas intraoral, as amostras foram

submetidas a exames de imuno-histoquímica (MTM Laboratories, Heidelberg, Alemanha) e para verificação da expressão do gene 16 do HPV com o (*GenPoint; Dako, Carpinteria, California*). As amostras que eram positivas eram submetidas ao *RNAscope; Diagnostics Advanced Cell, Hayward, Califórnia*, para avaliação da expressão E6 e E6 do HPV. Em relação ao câncer intraoral das 253 amostras, 22 apresentaram a relação com o HPV (FAKHRY *et al.*, 2017).

Nas Filipinas foi realizado uma pesquisa no *Mariano Marcos Memorial Hospital and Medical Center*, que objetivou-se analisar a relação do HPV com o carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, totalizando um valor de 201 pacientes entre os anos de 2003 a 2013, entretanto, desse total 88 eram câncer intraoral. As amostras foram armazenadas em parafina e outro grupo tecido congelado fresco. As amostras passaram pelo PCR (*TaqMan-PCR*), e como resultado das 88 amostras de câncer intraoral, nenhuma amostra de câncer intraoral apresentou a relação com o HPV (ALBANO *et al.*, 2017).

Estudos realizados com o PCR, apontam que não há relação do HPV como fator oncogênico na cavidade intraoral (BOY *et al.*, 2006), porém são necessárias pesquisas mais intensas em relação aos supressores tumorais que interagem com o p53 e pRb provenientes do vírus (ELAMIN *et al.*, 1998).

Estudos apontam a variante 16 do HPV como um fator de risco significativo para o câncer intraoral (MILLER; JOHNSTONE, 2001; OLIVEIRA *et al.*, 2003), e associam a variante 18 em mucosa oral, mesmo livre de lesões, afirmando que a mesma pode servir de abrigo para essa variante do vírus (OLIVEIRA *et al.*, 2003).

4. DISCUSSÃO

Mundialmente a prevalência do câncer oral no ano de 2012 foi de 198.267 casos; e o valor estimado em 3 anos aumentando 12,6 % resultando em 326.575 e em 5 anos aumentando 18% apresentando 467.157 novos casos. Entretanto, em comparação a prevalência do câncer oral no Brasil em 2012 foi de 10.386 casos, tendo um valor estimado que em 3 anos tivesse um aumento de 11,8 % totalizando 17.724 e em 5 anos aumento de 17,2 % chegando ao número de 25.795 novos casos (GLOBOCAN, 2012).

O câncer na região de pescoço, contemplando região oral e orofaringe tem índices estimados de 355.000 óbitos anualmente (CHATURVEDI, 2012). Os índices de mortalidades pelo câncer intraoral apresentaram 145.353 óbitos no ano de 2012 no mundo (FERLAY et al., 2013), em um risco aproximado de 2,1 óbitos em montante de 100 mil habitantes (GLOBOCAN 2012). No Brasil houve 74.342 obtidos entre os anos de 2002 e 2013 (FERLAY et al., 2013),e segundo dados do Instituto Nacional de Câncer, em 2015, ocorreram 5.898 óbitos por câncer intraoral (BRASIL, 2018).

É consenso na literatura que os principais fatores de risco para o câncer intraoral são o fumo combinado com o álcool (BLOT *et al.*, 1988; ELAMIN *et al.*, 1998; BOUDA *et al.*, 2000; KOYAMA; UOBE; TANAKA, 2007). Entretanto, estudos concretizaram relação positiva do vírus oncogênico HPV com algumas variantes como colo de útero (ALMEIDA; SAKAMA; CAMPOS, 2006; AYRES; SILVA, 2010) e orofaringe (PETITO *et al.*, 2017). Porém outras vertentes de pesquisas apontam a relação denominada sinérgica entre o câncer intraoral e o HPV (OLIVEIRA *et al.*, 2003), com outros fatores de risco, principalmente o fumo e o álcool (OLIVEIRA *et al.*, 2003; ELAMIN *et al.*, 1998).

Estudos utilizando amostras de biópsias em pacientes diagnosticado com câncer intraoral e com o auxílio da técnica de PCR demonstraram que o HPV poderia atuar como um fator potencial de risco da patologia (MILLER; JOHNSTONE, 2001; BOUDA *et al.*, 2001; OLIVEIRA, *et al.*, 2003; PHUSINGHA *et al.*, 2016; RIBEIRO et al., 2016), ao passo que algumas pesquisas constatarem a não relação do HPV no processo de oncogênese intraoral (RIVERO; NUNES, 2006; SIMONATO *et al.*, 2016; ALBANO *et al.*, 2017).

O vírus HPV possui duas diferentes classificações de gene sendo o E (*Early*) e L (*Late*); o gene E é subdividido em E1 (replicação), E2 (transcrição e replicação), E4 (maturação) e os E5, E6 e E7 (transformação celular) (FEHRMANN; A LAIMINS, 2003;

ROSENSTIERNE *et al.*, 2003). Na oncogênese acarretada pelo vírus HPV, o seu gene E6 vai atuar sinergicamente com a proteína p53, responsável por regular as vias G1/S e G2/M; além disso o gene vai nortear as proteínas celulares (E6-AP) que vai agir no sistema da p53, acarretando na supressão da mesma no ciclo celular (SCULLY, 2002; SOUTO; FALHARI; CRUZ, 2005). O outro gene estabelecido como de alto risco o E7 vai atuar na mudança da fase Go/S no ciclo celular e vai ser ligar a proteínas pRb; com essa interação a E2F inicia modificação da ativação do ciclo celular (HAUSEN, 2000).

Ademais, outros estudos apresentaram resultados inconclusivos (IBIETA *et al.*, 2005; BOY *et al.*, 2006; FAKHRY *et al.*, 2017). A controvérsia da concretização do HPV como fator de risco para o câncer intraoral (WANG *et al.*, 2017), pode ser explicada pela falta de padrão dos estudos, fatores epidemiológicos, metodologias de pesquisas diferentes (RIVERO; NUNES, 2006), e viés na literatura que de forma generalizada não separada cada estrutura anatômica do sistema cabeça e pescoço em relação ao câncer (HUBBERS, AKGUL, 2015).

Sendo assim devido à discrepância dos resultados das pesquisas em concretizar ou não o HPV como possível fator de risco para o câncer intraoral, é de suma importância a realização de estudos padronizados para avaliação de sua atividade oncogênica na patologia bem como uma padronização na classificação anatômica do sistema cabeça e pescoço.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos achados da presente revisão, sugere-se que, para o câncer intraoral, ainda existem resultados conflitantes dos estudos para associar o vírus HPV como um possível potencial fator de risco na patologia.

REFERÊNCIAS

ALBANO, P. M. et al. Low prevalence of human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma in the northwest region of the Philippines. **PLoS ONE**, v. 12, n. 2, p. 1–9, 2017.

ALMEIDA, A. C. G.; SAKAMA, A. T.; CAMPOS, R. G. DE. A Correlação Do Câncer Do Colo Uterino Com O Papilomavirus Humano. **Revista APS**, v. 9, n. 2, p. 128–135, 2006.

AYRES, A. R. G.; SILVA, G. A. E. Prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV no Brasil: revisão sistemática. **Revista Saúde Pública**, São Paulo, v. 44, n. 5, p. 963-974, Out. 2010.

BLOT, W. J. et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. **Cancer research**, v. 48, n. 11, p. 3282–3287, 1988.

BOUDA, M. et al. “High risk” HPV types are frequently detected in potentially malignant and malignant oral lesions, but not in normal oral mucosa. **Modern Pathology**, v. 13, n. 6, p. 644–653, 2000.

BOY, S. et al. HPV detection in primary intra-oral squamous cell carcinomas - Commensal, aetiological agent or contamination? **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 35, n. 2, p. 86–90, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2018. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa>.

BRENER, S. et al. Carcinoma de células escamosas bucal: uma revisão de literatura entre o perfil do paciente, estadiamento clínico e tratamento proposto. **Revista Brasileira Cancerologia**. vo. 53, p. 63-69; 2007.

CASTRO, T. P. P. G.; BUSSOLOTI FILHO, I. Prevalência do papilomavírus humano (HPV) na cavidade oral e na orofaringe. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 72, n. 2, p. 272–282, 2006.

CHATURVEDI, A. K. Epidemiology and Clinical Aspects of HPV in Head and Neck Cancers. **Head And Neck Pathology**, v. 6, n. 1, p.16-24, jul. 2012.

ECONOMOPOULOU, P. et al. Liquid biopsy: An emerging prognostic and predictive tool in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). Focus on Circulating Tumor Cells (CTCs). **Oral Oncology**, v. 74, n. Set, p. 83–89, 2017.

ELAMIN, F. et al. Prevalence of human papillomavirus infection in premalignant and malignant lesions of the oral cavity in U.K. subjects: A novel method of detection. **Oral Oncology**, v. 34, n. 3, p. 191–197, 1998.

FAKHRY, C. et al. The prognostic role of sex, race, and human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck squamous cell cancer. **Cancer**, v. 123, n. 9, p.1566-1575, 27 fev. 2017.

FEHRMANN, F.; LAIMINS, L. A. Human papillomaviruses: Targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. **Oncogene**, v. 22, n. 33 REV. ISS. 2, p. 5201–5207, 2003.

FERLAY, J. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. **International Journal of Cancer**. v. 127, n. 12, p. 2893–2917, 2010.

HAUSEN, Z. H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. **Journal of the National Cancer Institute**. vo. 92, n. 9, p. 690-698, 2000.

HUBBERS, C. U; AKGUL, B. HPV and cancer of the oral cavity. **Virulence.**, v. 6, n. 3, p. 244–248, 2015.

IBIETA, B. R. et al. Human papilloma virus in oral squamous cell carcinoma in a Mexican population. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**. v. 99, n. 3, p. 311–315, 2005.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. World Health Organization [Internet]. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, and mortality and prevalence worldwide in 2012: cancer fact sheets. Lyon: IARC; 2013.

KOYAMA, K.; UOBE, K.; TANAKA, A. Highly sensitive detection of HPV-DNA in paraffin sections of human oral carcinomas. **Journal Of Oral Pathology & Medicine**. v. 36, n. 1, p.18-24, dez. 2006.

MILLER, C. S.; JOHNSTONE, B. M. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endodontology**. vo. 91, p. 622-635; 2001.

NDIAYE, C. et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: A systematic review and meta-analysis. **The Lancet Oncology**. v. 15, n. 12, p. 1319–1331, 2014.

OLIVEIRA, M. C. et al. HPV e carcinogênese oral: revisão bibliográfica. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 69, n. 4, p. 553–559, 2003.

PETITO, G. et al. Human papillomavirus in oral cavity and oropharynx carcinomas in the central region of Brazil. **Brazilian Journal Of Otorhinolaryngology**. Goiânia, v. 83, n. 1, p.38-44, jan. 2017.

PHUSINGHA, P. et al. Human papillomavirus (HPV) infection in a case-control study of oral squamous cell carcinoma and its increasing trend in northeastern Thailand. **Journal of Medical Virology**. v. 89, n. 6, p. 1096–1101, 2017.

RIBEIRO, M. G. M. et al. A alta prevalência de papilomavírus humano (HPV) em lesões da mucosa bucal de pacientes no Ambulatório de Diagnóstico Oral da Universidade Federal de Sergipe , Nordeste do Brasil. **Jornal of Applied Oral Science**. v. 25, n. 1, p. 69–74, 2017.

RIVERO, E. R. C.; NUNES, F. D. HPV in oral squamous cell carcinomas of a Brazilian population : amplification by PCR HPV em carcinoma epidermóide de boca em população brasileira : amplificação por PCR. **Journal of General Virology**. v. 20, n. 1, p. 21–24, 2006.

ROSENSTIERNE, M. W. et al. . Identification and characterization of a cluster of transcription start sites located in the E6 ORF of human papillomavirus type 16. **Journal of General Virology**. vo.84, p. 2909-2920; 2003.

SARAIYA, M. et al. US assessment of HPV Types in cancers: Implications for current and 9-valent HPV vaccines. **Journal of the National Cancer Institute**. v. 107, n. 6, 2015.

SCULLY C. Oral squamous cell carcinoma: from an hypothesis about a virus, to concern about possible sexual transmission. **Oral Oncology**. vo. 38, p. 227-234; 2002.

SIMONATO, L. E. et al. HPV detection in floor of mouth squamous cell carcinoma by PCR amplification. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 52, n. 1, p. 43–49, 2016.

SOARES, R. C. et al . Detection of HPV DNA and immunohistochemical expression of cell cycle proteins in oral carcinoma in a population of brazilian patients. **J. Appl. Oral Sci.**, Bauru , v. 16, n. 5, p. 340-344, Out. 2008 .

SOBRAL, A. P. V; ALMEIDA, H. C. R.; FONTE, J. P. S. Correlação do Papilomavírus Humano com o Carcinoma Epidermoide Bucal: revisão sistemática. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial**, v. 14, p. 95–102, 2014.

SOUTO, R.; FALHARI, J. P. B.; CRUZ, A. D. DA. O Papilomavírus Humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 51, n. 2, p. 155–160, 2005.

SYRJÄNEN, K. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. **International Journal of Oral Surgery**, v. 12, n. 6, p. 418–424, 1983.

TANAKA, T. I.; ALAWI, F. Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. **Dental Clinics of North America**, v. 62, n. 1, p. 111–120, 2018.

VILLA, L. L. et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. **Vaccine**. v. 24, n. 27–28, p. 5571–5583, 2006.

WANG, F. et al. A systematic investigation of the association between HPV and the clinicopathological parameters and prognosis of oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. **Cancer Medicine**. v. 6, n. 5, p. 910–917, 2017.

WRIGHT, T. C. et al. Chapter 30: HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from a 2006 workshop of international experts. **Vaccine**. v. 24, n. SUPPL. 3, p. 251–261, 2006.